



Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama: *luminal-like*



Cristiano Augusto Andrade de Resende

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



Alexandre Ribas de Carvalho

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Belo Horizonte (MG)



Ana Carolina Silva Barbosa

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co em Brasília (DF)



1. Introdução

O câncer de mama com expressão de receptores de estrógeno (RE) e/ou de progesterona (RP) é conhecido como receptor hormonal positivo (RH+) ou também *luminal-like*, representando aproximadamente 60% dos casos¹. Neste capítulo, debateremos sobre o tratamento sistêmico adjuvante da população RH positivo e HER-2 negativo.

2. Quimioterapia adjuvante

A decisão sobre a indicação de quimioterapia (QT) tem se refinado muito nos últimos anos, buscando-se individualizar os resultados dos estudos para aplicabilidade clínica. O consenso de St. Gallen, de 2021, traz as recomendações de um painel de *experts* sobre as indicações de terapia sistêmica adjuvante para câncer de mama². Para mulheres com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, o consenso recomenda a utilização de critérios anatomopatológicos (TNM), grau e testes de risco molecular (os quais serão abordados em capítulo separado) para avaliação de risco e definição da necessidade de QT adjuvante.

Geralmente, pacientes com ECII de alto risco clínico e/ou genômico e ECIII devem receber QT adjuvante, independentemente do subtipo histológico lobular, grau 1 ou subtipo *luminal-A like*. Pacientes com ECI, especialmente tumores infracentimétricos, geralmente são poupadas da quimioterapia adjuvante. Entretanto, para pacientes com ECI, mas pT1c, ou ECII, a indicação de quimioterapia deverá ser individualizada levando em consideração os fatores biológicos de alto risco (incluindo também os testes moleculares).

Em relação ao tipo de quimioterapia, vários estudos mostraram o impacto positivo de diversos protocolos no câncer de mama, mas foi a metanálise do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) que consolidou o regime baseado em antraciclina e taxano como padrão-ouro. Nesse estudo, inicialmente publicado em 2012 e com posterior atualização em 2018, que incluiu mais de 100 mil pacientes de 123 estudos, observou-se que a realização de poliquimioterapia adjuvante reduziu em aproximadamente 30% o risco de recorrência e em 20% o risco de mortalidade, comparado com as pacientes que não receberam tratamento citotóxico^{3,4}. Em relação aos esquemas utilizados, notou-se que os desfechos clínicos foram melhores em protocolos contendo maior dose-intensidade de antraciclina ou a associação de antraciclina com taxano (A-T), quando comparados com quatro ciclos de AC apenas ou CMF. Nesse último cenário, o uso de A-T adjuvante se traduziu em um ganho absoluto em oito anos de 4,6% em sobrevida livre de recorrência (SLR) e de 3,2% em sobrevida global (SG).

Esse mesmo grupo reforçou em outra publicação a importância da intensidade de tratamento: uma nova metanálise evidenciou que o uso de protocolos com dose-densa trouxe benefício adicional em SLR, com uma redução de risco relativo em dez anos de 15%, assim como também redução de 13% do risco de mortalidade por câncer de mama⁵. Os resultados do estudo italiano GIM2, publicados em 2022, reforçam esse achado, incluindo benefício em SG, com um ganho absoluto de 5% na população RH positivo em um *follow-up* de 15 anos⁶.

Apesar do benefício sólido da antraciclina, vários estudos vêm tentando identificar uma população de pacientes que possam ser poupadas do seu uso devido a sua toxicidade, especialmente tardia, como cardiotoxicidade e mielodisplasia. O principal trabalho que avaliou a estratégia de descalonamento da quimioterapia adjuvante foi o estudo de fase III ABC Trial, que incluiu aproximadamente 4 mil pacientes com câncer de mama HER-2 negativo de alto risco (ECII e ECIII, mas também ECI apenas, se pT1c e triplo-negativo, ou RH positivo grau 3 ou OncoType RS ≥ 31)⁷.

As pacientes foram randomizadas para receber protocolos contendo A-T *versus* protocolos sem antraciclina (TC – docetaxel e ciclofosfamida – por seis ciclos). Apesar de o estudo ter falhado em demonstrar a não inferioridade de TC quando comparado com A-T, um atualização recente dos dados com seguimento mediando de nove anos evidenciou em análise exploratória que pacientes *luminal-like* não apresentaram ganho em sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), intervalo livre de recorrência (ILR) e SG com uso da antraciclina em pacientes NO (desfecho em cinco anos comparando A-T e TC, respectivamente: SLDI = 86,9% *versus* 89,8%; ILR = 90,1% *versus* 91,5%; SG = 92,3% *versus* 94,4%)⁸.

O aumento da carga linfonodal foi um fator preditivo de benefício da antraciclina na população RH positivo, com um ganho absoluto em cinco anos de SLDI de 1,3% na população N1 e de 2,5% nas pacientes com quatro ou mais linfonodos comprometidos. Isso também foi observado em relação ao ILR (ganho absoluto em cinco anos de 1% e 4,3% nas pacientes com um a três e com quatro ou mais linfonodos comprometidos, respectivamente). No entanto, os ganhos descritos acima da antraciclina na população RH positivo com comprometimento linfonodal não se traduziram em ganho de SG, sendo inferido um aumento de mortalidade por outras causas. Dessa forma, a omissão de antraciclina adjuvante nas pacientes NO se mostra segura, devendo ser individualizada naquelas com comprometimento nodal.

Na tentativa de omitir com mais segurança a antraciclina, foram apresentados no congresso anual da American Society of Clinical Oncology (ASCO), em 2024, dados de mundo real do FLEX Registry Trial, avaliando o uso da assinatura genômica MammaPrint como ferramenta preditiva⁹. Nessa análise não randomizada,



observou-se que pacientes com MammaPrint de alto risco *high-2* tiveram menor risco de recorrência em três anos quando recebiam A-T adjuvante comparado com TC, porém, sem diferença nessa comparação em relação às pacientes com MammaPrint *high-1*. Apesar dos dados exploratórios dessa apresentação, fica clara a necessidade da busca por biomarcadores efetivos para auxiliar nessa tomada de decisão.

3. Endocrinoterapia adjuvante

A testagem de RE e RP é padrão em todos os cânceres de mama e, de acordo com as diretrizes da ASCO e do College of American Pathologists (CAP), deve ser interpretada como positivo se o valor for $\geq 1\%$ ¹. Para esses tumores RE e/ou RP positivos, especialmente com RE $>10\%$, é recomendada a terapia hormonal com tamoxifeno ou com inibidores da aromatase (IAs)². Infelizmente, mesmo 20 anos após o diagnóstico, há uma taxa contínua de recidiva de tumores RE positivos, inclusive em pacientes com tumores T1N0 e grau 1, a qual aumenta progressivamente conforme aumento do T, do N e de grau¹⁰.

Pós-menopausa

Em uma grande metanálise do EBCTCG com mais de 30 mil mulheres, o uso de IAs como terapia inicial por cinco anos apresenta benefício em relação ao uso de tamoxifeno pelo mesmo período, com redução de recorrência e mortalidade por câncer de mama em 20% e 15%, respectivamente¹¹. A queda da recorrência já é observada a partir do primeiro ano de tratamento (RR de 0,64), mantendo-se entre o segundo e o quarto ano (RR de 0,80). Em dez anos, a diferença absoluta em redução de risco de recidiva é de 3,6%, favorecendo os IAs.

A estratégia de *switch*, que é o início do tratamento com tamoxifeno por dois a três anos seguido da troca por IA até completar cinco anos de endocrinoterapia no total, foi equivalente em sobrevida câncer de mama específica quando comparada com cinco anos de IA no total. Apesar de haver uma pequena superioridade na SLD a favor do IA quando comparado com o tamoxifeno na primeira fase do tratamento, essa diferença desaparece nos anos subsequentes, quando ambos os braços do estudo já estão em uso de IA. Já a comparação de *switch* (tamoxifeno para IA) *versus* cinco anos de tamoxifeno demonstra superioridade, tanto na recorrência quanto na mortalidade, em favor do primeiro.

Apesar da superioridade do IA comparado com tamoxifeno de uma forma global, existem dados que evidenciam que tumores iniciais, com características de bom prognóstico, podem ser tratados apenas com tamoxifeno. A análise

multivariada do estudo fase III BIG1-98 infere equivalência de eficácia do tamoxifeno comparado ao IA em relação à SLD em pacientes com carcinoma ductal invasivo e perfil luminal A (HR: 0,95; IC de 95%; 0,76-1,2)¹².

Pré-menopausa

O tamoxifeno é uma terapia que funciona tanto na paciente pós-menopáusica como pré-menopáusica. Na metanálise do EBCTCG publicada em 2011, o uso de tamoxifeno adjuvante se traduziu na redução de 30% no risco de recorrência e de morte em pacientes com câncer de mama RH positivo abaixo de 45 anos¹³.

No entanto, nas pacientes de alto risco, fica nítida a necessidade de estratégias mais eficazes. Nesse cenário, os estudos de fase III SOFT e TEXT foram responsáveis pela incorporação da supressão da função ovariana (SFO) por ooforectomia ou com o uso de análogo de LHRH em combinação com a endocrinoterapia (tamoxifeno ou o IA esteroideal exemestano)^{14,15}.

A análise combinada desses estudos demonstrou superioridade de SLD no braço da SFO comparado ao uso de tamoxifeno isolado por cinco anos, sendo esse benefício maior para as mulheres que utilizaram quimioterapia como parte do tratamento adjuvante ou com idade inferior a 35 anos. Em sua última atualização com *follow-up* mediano de 12 anos, a sobrevida livre de doença à distância (SLDD) e a SG foram favoráveis ao uso de SFO, com ganho absoluto em SLDD de 2,6% e 4,5% e em SG de 4,7% e 4%, quando SFO foi associada ao tamoxifeno e ao exemestano, respectivamente¹⁵.

Entretanto, existem algumas pacientes com risco intermediário, candidatas à terapia endócrina, nas quais um tratamento com SFO com menos tempo pode ser suficiente. O estudo coreano de fase III ASTRRA demonstrou que o uso de SFO por apenas dois anos associado a cinco anos de tamoxifeno foi capaz de reduzir o risco de recorrência em 33% em oito anos de seguimento, quando comparado a apenas cinco anos de tamoxifeno, em pacientes abaixo de 45 anos submetidas à quimioterapia adjuvante e que permaneciam na pré-menopausa^{16,17}. Porém, diferente dos estudos SOFT e TEXT, essa estratégia ainda não se traduziu em ganho de SG.

É importante reforçar que, apesar das estratégias de escalonamento da terapia endócrina, ela se restringe a pacientes de risco intermediário a alto. As pacientes de baixo risco, como demonstrado nos estudos SOFT e TEXT por aquelas pacientes para as quais não foi indicada a quimioterapia adjuvante, apresentam resultados extremamente favoráveis apenas com cinco anos de tamoxifeno, com uma mediana de SLDD e de SG acima de 95% em 12 anos¹⁵.



Duração da endocrinoterapia

Temos diversos estudos que abordam o tempo de realização da hormonioterapia (HT) adjuvante. Eles exploram diferentes estratégias de exposição, demonstrando de uma forma geral um benefício maior quando se utilizam dez anos de tamoxifeno ou IA após cinco anos iniciais de tamoxifeno. O uso de IA após cinco anos de tamoxifeno ou a estratégia de *switch* demonstrou um mínimo ou até ausência de benefício em sobrevida livre de metástase ou SG¹⁸.

Importante ressaltar que tal estratégia deve ser discutida individualmente, considerando os possíveis efeitos colaterais e o risco absoluto de recorrência de cada paciente, além das comorbidades e tolerância aos anos iniciais de HT. Levamos em consideração também o grau de expressão dos receptores hormonais, sendo que ficamos menos motivados a realizar a HT estendida naquelas pacientes com baixa expressão ou ER-/low. De maneira geral, consideramos tal estratégia em pacientes estágio II com envolvimento nodal ou naquelas com estágio III.

Naquelas pacientes nas quais optamos pela HT estendida, entendemos que, na maioria dos casos, sete anos seja um tempo adequado, quando comparado a dez anos, tendo em vista os resultados dos estudos IDEAL, NSABP B-42 e ABCSG-16¹⁹⁻²¹. A figura 1 resume os principais trabalhos de HT estendida²².

Figura 1. Resumos de estudos sobre endocrinoterapia adjuvante estendida²²

Estudo	Tratamentos												Comparações (anos)	HR para SLD	0-5 anos expostos a IA, %
Anos após o diagnóstico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15				
Estudos com tamoxifeno após cinco anos de tamoxifeno															
ATLAS					*								5 vs. 10	0,75-0,99+	0
ATTOM					*								5 vs. 10	0,75-0,99+	0
Estudos com IA após cinco anos de tamoxifeno															
MA. 17					*								5 vs. 10	0,57	0
NSAPB B-33					*								5 vs. 10	0,68	0
ABCSG 6a†					*								5 vs. 8	0,62	0

Estudos com IA estendido após cinco anos de terapia que incluísse IA													
DATA											6 vs. 9	0,79	100
NSABP B-42											5 vs. 10	0,85	100
MA. 17R											10 vs. 15	0,66	100
Estudos com duração ou dose otimizada nos anos 5 a 10													
BOOG 2006-05 IDEAL											7,5 vs. 10 0,92	0,92	88
ABCSC 16											7 vs. 10	1,007	49
SOLE											Contínuo vs. intermitente	1,08	81

* Tempo para distribuição randomizada; † Algumas pacientes no estudo receberam tamoxifeno ± aminoglutetimida, um IA de primeira geração; § Pacientes foram randomizadas após cinco anos de uso de letrozol com ou sem terem recebido cinco anos de tamoxifeno; células em marrom-escuro = tamoxifeno; células em azul-petróleo = IA ou tamoxifeno; células em azul-claro = IA; células com listra = representam os anos de intervenção randomizada versus sem tratamento ou placebo

4. Inibidores de ciclina adjuvante

Temos quatro estudos de fase III que abordaram o uso dos inibidores de ciclina no cenário adjuvante. Os estudos PALLAS e PENELOPE B avaliaram o papel do palbociclibe adjuvante, porém ambos foram negativos para os seus desfechos^{23,24}.

O estudo MonarchE randomizou mulheres com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo de alto risco para receber a terapia endócrina a escolha do investigador por um período de cinco a dez anos associada ou não ao abemaciclibe por dois anos²⁵. Esse estudo definiu alto risco para aqueles tumores com quatro ou mais linfonodos comprometidos ou um a três linfonodos acometidos com pelo menos um dos fatores adicionais de risco: tumor ≥ 5 cm, grau histológico 3 ou Ki-67 central $\geq 20\%$. A idade mediana das participantes foi de 51 anos, sendo 56% de pós-menopáusicas. Cerca de 60% das pacientes apresentavam quatro ou mais linfonodos positivos como critério de inclusão. Mais de 95% receberam quimioterapia e 68% das pacientes receberam IA como escolha de terapia endócrina.

Em sua última atualização, com seguimento mediano de 54 meses, o uso de abemaciclibe adjuvante manteve benefício significativo e progressivo em SLDI, atualmente com HR de 0,68 (ganho absoluto de 7,6%) e em SLRD com HR de 0,67 (ganho absoluto de 6,7%). O estudo ainda é imaturo para a análise de SG.



O papel do ribociclib na adjuvância foi avaliado no estudo NATALEE, que foi atualizado no San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2023, com 33,3 meses de seguimento²⁶. A adição do ribociclib à HT adjuvante mostrou benefício estatisticamente significativo de SLDI em pacientes com câncer de mama RH positivo e HER-2 negativo, com HR de 0,749. A dose de ribociclib utilizada foi de 400mg ao dia, que é diferente da dose aprovada para a doença metastática. As pacientes incluídas em tal estudo foram: estágio IIa pN0, se GH 2 ou 3, ou Ki-67 ≥ 20 ou assinatura gênica de alto risco (incluindo OncoType DX RS > 25 ou MammaPrint, Prosigna ou EndoPredict de alto risco) e estágio IIa pN1, assim como IIB e III.

Diferentemente do MonarchE, esse estudo incluiu pacientes N0 que tiveram os dados dessa subpopulação apresentados no ASCO 2024, evidenciando benefício em SLDI (HR: 0,72) e SLDD (HR: 0,70)²⁷. Apesar de todos os subgrupos analisados terem se beneficiado da terapia, ainda não tivemos a aprovação do ribociclib adjuvante pelas agências regulatórias.

5. Inibidor da PARP adjuvante

Pacientes portadoras de neoplasia de mama HER-2 negativo de alto risco e com mutação germinativa patogênica de BRCA têm benefício de tratamento adjuvante com o inibidor da PARP. No estudo OlympiA, na população de pacientes RH positivo de alto risco (representada por pacientes operadas *upfront* com quatro ou mais linfonodos comprometidos e tendo recebido QT adjuvante ou pacientes com doença residual importante – CPS + EG ≥ 3 – após QT neoadjuvante), o uso de olaparibe adjuvante por um ano se traduziu em ganhos estatisticamente e clinicamente relevantes, com uma redução de 42% no risco de recorrência invasiva, de 43% no risco de metástase e de 32% no risco de morte²⁸.

6. Bisfosfonato adjuvante

As terapias sistêmicas usadas para tratar o câncer de mama precoce podem estar associadas à perda de densidade mineral óssea (DMO) e ao aumento do risco de fraturas osteoporóticas²⁹. As diretrizes da ASCO e da European Society for Medical Oncology (ESMO) recomendam o uso de ácido zoledrônico 4mg IV a cada seis meses por três anos (ou outro bisfosfonato oral) como terapia adjuvante para mulheres na pós-menopausa em hormonioterapia adjuvante^{30,31}. O papel do bisfosfonato como agente antineoplásico na adjuvância foi

reportado na metanálise do EBCTCG, que mostrou benefício na redução do risco de recidiva à distância, na redução de metástases ósseas e na redução da mortalidade por câncer de mama o com uso de bisfosfonato nas mulheres na pós-menopausa³².

7. ER-low

O câncer de mama ER-low é definida pela ASCO e pelo CAP como aqueles tumores que apresentam RE entre 1% e 10%¹. Existe uma série de evidências que demonstram que essa entidade possui características clínicas, anatomopatológicas e moleculares que mais se assemelham aos tumores triplo-negativos ou *basal-like* do que aos tumores realmente luminais³³. Por esse motivo, costumamos utilizar as recomendações e as indicações de tratamento baseadas nas diretrizes para o subtipo triplo-negativo.

Entretanto, um grande desafio existe em relação à endocrinoterapia adjuvante. Apesar das características descritas acima, a ASCO e o CAP consideram essa população candidata à HT adjuvante³³. Essa indicação foi reforçada por recente apresentação no ASCO 2024: dados americanos do National Cancer Database, com mais de 7 mil pacientes com câncer de mama ECI-III ER-low tratadas com quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, demonstraram que a omissão da HT aumentou o risco de mortalidade em 25%, quando comparadas com as pacientes que fizeram uso de tamoxifeno e/ou IA³⁴.

Referências

1. Allison KA, Hammond MEH, Dowsett M et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-66.
2. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-35.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):27-39.
5. Gray R, Bradley R, Braybrooke J et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-52.
6. Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1571-82.
7. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al. Anthracyclines in early breast cancer: the ABC trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2647-55.



8. Geyer Jr CE, Blum JL, Yothers G et al. Long-term follow-up of the anthracyclines in early breast cancer trials (USOR 06-090, NSABP B-46-1/USOR 07132, and NSABP B-49 [NRG Oncology]). *J Clin Oncol.* 2024;42(12):1344-9.
9. O'Shaughnessy J, Graham CL, Whitworth P et al. Association of MammaPrint index and 3-year outcome of patients with HR+HER2- early-stage breast cancer treated with chemotherapy with or without anthracycline. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl.16):511.
10. Pan H, Gray R, Braybrooke J et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
12. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2772-9.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-84.
14. Pagani O, Francis PA, Fleming GF et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1293-303.
15. Pagani O, Walley BA, Fleming GF et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1376-82.
16. Baek SY, Noh WC, Ahn SH et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer after chemotherapy: an 8-year follow-up of the ASTRRA trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(31):4864-71.
17. Mano M. Borderline indications for ovarian suppression: addressing uncertainties with patients. *Future Oncol.* 2022;18(37):4111-8.
18. Corona SP, Roviello G, Strina C et al. Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast.* 2019;46:19-24.
19. Blok EJ, Kroep JR, Kranenbarg EMK et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1):40-8.
20. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):88-99.
21. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(5):395-405.
22. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2019;37(5):423-38.
23. Gnant M, Dueck AC, Frantal S et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2021;40(3):282-93.
24. Loibl S, Marmé F, Marint M et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer – the Penelope-B trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1518-30.
25. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned MonarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. *J Clin Oncol.* 2024;42(9):987-93.
26. Hortobagyi G, Stroyakovsky D, Yardley D et al. Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease-free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial. *Cancer Res.* 2024;84(suppl.9):GS03.
27. Yardley DA, Untch M, Barrios CH et al. Baseline (BL) characteristics and efficacy endpoints for patients (pts) with node-negative (NO) HR+/HER2- early breast cancer (EBC): NATALEE trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl.16):512.
28. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.

29. Handforth C, D'Oronzo S, Coleman R et al. Cancer treatment and bone health. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(2):251-64.
30. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2062-81.
31. Coleman R, Hadji P, Body JJ et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650-63.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1353-61.
33. Reinert T, Cascelli F, Resende CAA et al. Cancer implication of low estrogen receptor (ER-low) expression in breast cancer. *Front Endocrinol*. 2022;13:1015388.
34. Choong GMY, Hoskin TL, Boughhey JC et al. The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1-10%) early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):513.